



胃癌の癌化・進展、代謝におけるピルビン酸キナーゼタイプM2(PKM2)の関与

著者	白木 健悠
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16258号
URL	http://hdl.handle.net/10097/61038

学 位 論 文 要 約

博士論文題目胃癌の癌化・進展、代謝におけるピルビン酸キナーゼタイプ M2(PKM2)の関与

.....東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

.....内科病態学講座 消化器病態学分野

氏名.....白木 健悠.....

背景 癌細胞では好気性の環境においても嫌気呼吸による解糖系が亢進していることが、Warburg 効果として知られている。この Warburg 効果に中心的な役割を果たしているのが、PK (ピルビン酸キナーゼ) の M2 型 (PKM2) であることが分かってきている。PKM2 の発現をノックダウンし、PKM1 を発現させたヒト肺癌細胞株をヌードマウスに移植すると腫瘍形成が抑制されることが示された後、様々な癌の癌化や進展への PKM2 の関与が報告されている。しかし、胃癌における PKM2 の機能については未解明な部分が多い。

目的 胃癌の癌化・進展および代謝における PKM2 の役割を明らかにすることを目的とした。

方法 胃癌の内視鏡的粘膜下層剥離術症例 10 例と手術症例 80 例および健常ボランティア 7 例の PKM2 の発現を定量的 RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) で解析し、臨床病理学的因子との関連を検討した。また、胃癌細胞株に sh (short hairpin) RNA を導入することによって PKM2 発現を抑制し、その表現型を解析した。さらに、PKM2 との胃癌癌化への関連を明らかにすべく、*Helicobacter pylori* の病原因子 CagA による PKM2 の発現誘導について、CagA 発現誘導胃癌細胞株を用いて検索した。

結果 健常ボランティアの正常胃粘膜において PKM2 が、PKM1 より優位に発現していた。胃癌 ESD 症例、手術症例の癌部でも、PKM2 が優位に発現しており、その発現は正常粘膜と比べ有意に増強していた。手術症例 80 例において PKM2 発現と臨床病理学的因子との関連を検討すると、PKM2 高発現群で静脈侵襲例が有意に多かった。PKM2 発現抑制胃癌細胞株は、コントロール細胞株と比べ、*in vitro* で細胞増殖能、遊走能、足場非依存性増殖能、sphere 形成能が低下し、*in vivo* において皮下腫瘍増殖と肝転移が抑制されていた。また、PKM2 ノックダウン胃癌細胞ではセリン依存性の細胞増殖亢進を認めなかった。さらに、CagA は Erk 経路を介して PKM2 の発現を誘導していた。

結論 以上のことから、PKM2 の発現亢進は、胃癌の癌化・進展、さらに癌の生育に必須な代謝機構に重要な役割を担っており、胃癌治療の標的候補の一つとなり得ると考えられた。